Über Kondensationsprodukte aus Aminsalzen, Formaldehyd und Antipyrin.

Über eine Synthese von β-Aminosäuren aus malonsauren Aminen und Formaldehyd.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT ZU GÖTTINGEN

VORGELEGT

VON

BERTHOLD KATHER

aus Göttingen.

Göttingen 1919.

Druck von Friedrich Haensch.

Angenommen durch die mathematisch-naturwissenschaftliche Abteilung der philosophischen Fakultät.

Tag der mündlichen Prüfung:
30. Juli 1919.

Referent: Herr Prof. Dr. C. Mannich.

Dem Andenken meines auf dem Felde der Ehre
gefallenen lieben Bruders

KARL

stud. theol.

Über Kondensationsprodukte aus Aminsalzen, Formaldehyd und Antipyrin.

Allgemeiner Teil.

Es darf angenommen werden, daß Formaldehyd in Lösungen von Salzen des Ammoniaks oder primärer und sekundärer Amine die Bildung von Kondensationsprodukten bewirkt, die hinsichtlich ihrer Konstitution freilich nicht näher bekannt sind. Daß tatsächlich irgend eine Reaktion verläuft, muß man daraus schließen, daß Ammonium- bzw. Aminsalzlösungen auf Zusatz von Formaldehyd sofort stark saure Reaktion annehmen. Auf dieser Erscheinung beruht die bekannte Formoltitration der Aminosäuren nach Sörensen[1]), bei der in den salzartig gebauten und daher neutral reagierenden α-Aminosäuren durch Formaldehydzusatz die Carboxylgruppe freigemacht und dadurch acidimetrisch bestimmbar wird. Gewöhnlich wird angenommen, daß der Formaldehyd auf die Aminogruppe unter Bildung einer Schiff'schen Base einwirkt:

$$R \cdot \underset{\displaystyle COOH}{\overset{\displaystyle |}{CH}} \cdot NH_2 + OCH_2 = R \cdot \underset{\displaystyle COOH}{\overset{\displaystyle |}{CH}} \cdot N = CH_2 + H_2O$$

Diese Erklärung kann für den Fall der Salze von sekundären Aminen nicht zutreffen, da hier Gelegenheit zur Bildung einer Schiff'schen Base nicht vorhanden ist. Man muß daher die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß der Kondensationsvorgang zwischen Ammonium = bezw. Aminsalzen und Formaldehyd anders zu deuten ist. So haben C. Mannich und W. Krösche[2]) angenommen,

[1]) Biochemische Zeitschrift VII, 45 (1908).

[2]) Archiv der Pharmazie 250, 647 (1912).

daß in Lösungen von Ammoniumchlorid sich auf Zusatz von Formaldehyd das Molekül

$$\begin{matrix} & / \ CH_2 \cdot OH \\ N & — \ CH_2 \cdot OH \\ & \backslash \ CH_2 \cdot OH \end{matrix}$$

bildet. Diese Annahme findet eine Stütze darin, daß Henry[1]) aus Formaldehyd und Ammoniak ein flüssiges, unbeständiges Reaktionsprodukt erhalten hat, dem er glaubt diese Formel eines Trioxytrimethylamins zuschreiben zu dürfen.

Mischungen von Ammoniumsalzen und Formaldehyd bzw. die darin enthaltenen Kondensationsprodukte sind bereits in einigen Fällen zur Synthese von organischen Basen benutzt worden. So haben H. Schaefer und B. Tollens[2]) aus Ammoniumchlorid, Formaldehyd und Acetophenon das salzsaure Salz

$$HCl \cdot N(CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot C_6H_5)_3$$

erhalten. Und C. Mannich und W. Krösche[3]) konnten mit größter Leichtigkeit aus Ammoniumchlorid-Lösung, Formaldehyd und Antipyrin das salzsaure Salz

$$\begin{matrix} & / \ CH_2 — (C_{11}H_{11}ON_2) \\ HCl \cdot N & — \ CH_2 — (C_{11}H_{11}ON_2) \\ & \backslash \ CH_2 — (C_{11}H_{11}ON_2) \end{matrix}$$

gewinnen.

Weiter hat C. Mannich[4]) gezeigt, daß nicht nur Ammoniumsalze, sondern auch die Salze primärer und sekundärer Amine sich mit Formaldehyd und Ketonen zu β-Ketonbasen kondensieren, z. B.

$$HCl \cdot (CH_3)_2NH + CH_2O + CH_3 \cdot CO \cdot CH_3 =$$
$$HCl \cdot (CH_3)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3 + H_2O \cdot$$

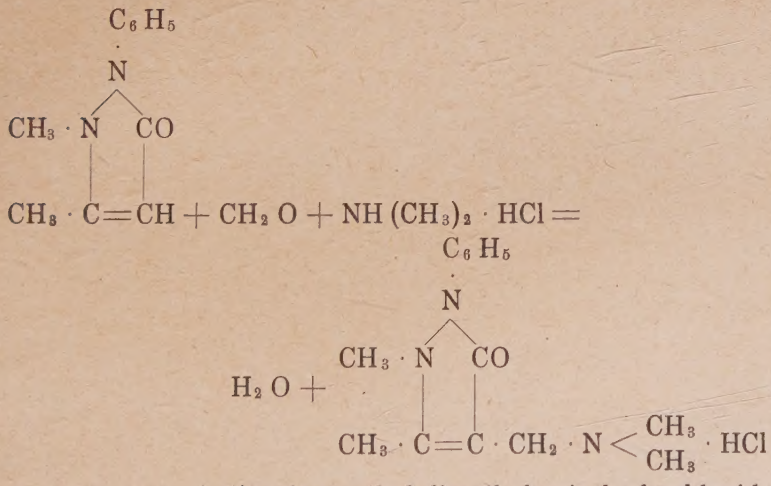
In allen diesen Fällen ist beachtenswert, daß nicht freies Ammoniak und freie Amine neben Formaldehyd für den Aufbau komplizierterer Basen verwendet werden, sondern vielmehr deren Salze.

---

[1]) Bull. Acad. r. Belg. Jahrg. 1902, S. 721.
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 39, 2181 (1905).
[3]) l. c.
[4]) Archiv der Pharmazie 255, 261 (1917).

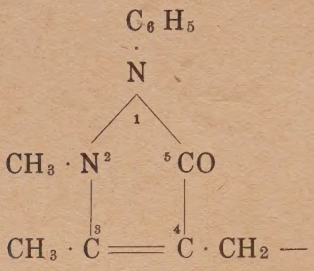
Die vorliegende Arbeit, die auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Mannich ausgeführt wurde, ist ein weiterer Beitrag zu dem Thema, aus Aminsalzen, Formaldehyd und Substanzen mit reaktionsfähigen Wasserstoff-Atomen kompliziertere Basen aufzubauen. Und zwar sollte zunächst untersucht werden, ob sich die Salze primärer und sekundärer Amine mit Formaldehyd und Antipyrin zu ähnlichen Kondensationsprodukten vereinigen ließen, wie es C. Mannich und W. Krösche für den bereits erwähnten Fall des Ammoniumchlorids dargetan haben. Weiterhin war festzustellen, ob an Stelle der Aminsalze andere einfache Basen wie Guanidin- und Hydrazinsalze verwendbar waren. Ferner sollte geprüft werden, ob die Kondensation auch noch gelang, wenn der Formaldehyd durch andere Aldehyde ersetzt wurde. Schließlich war zu versuchen, ob für das Antipyrin ähnlich konstituierte Verbindungen eintreten konnten.

Wenn man äquivalente Mengen Dimethylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Antipyrin in konzentrierter wässriger Lösung über Nacht stehen läßt, so ist nach dieser Zeit der Formaldehyd nahezu verschwunden. In der Lösung befindet sich das salzsaure Salz einer neuen Base, welches nach folgender Gleichung entstanden ist:



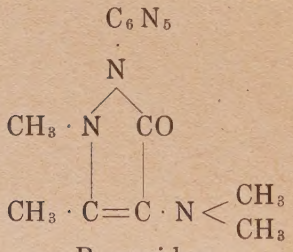
Antipyrinomethyl-dimethylamin-hydrochlorid.

Die freie Base kann nach Zusatz von Kalilauge der wässrigen Lösung mit Chloroform leicht entzogen werden. In dem Kondensationsprodukt — wie auch in den nachstehend beschriebenen findet sich das Radikal

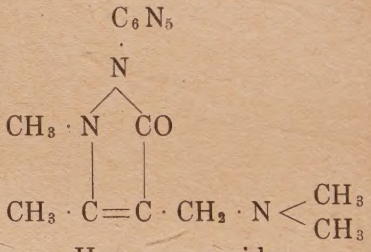


welches sich von einem in 4-Stellung methylierten Antipyrin ableitet; dieses Radikal soll in folgendem Antipyrinomethyl genannt werden.

Das Antipyrinomethyl-dimethylamin ist in seiner Struktur dem 4-Dimethylamino-antipyrin, dem arzneilich vielgebrauchten Pyramidon sehr ähnlich, es ist gewissermaßen ein Homopyramidon:



Pyramidon

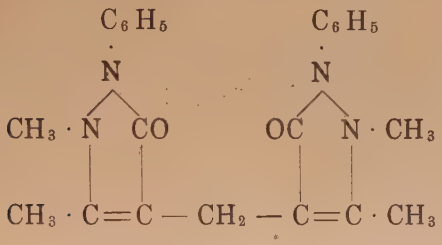


Homo-pyramidon

Es war daher von Interesse, festzustellen, ob der neuen Substanz pyramidonähnliche physiologische Wirkungen zukamen. Die Prüfung hat ergeben, daß dem Homopyramidon jegliche antipyretische Wirkung fehlt und daß es anscheinend überhaupt eine unwirksame Substanz ist.

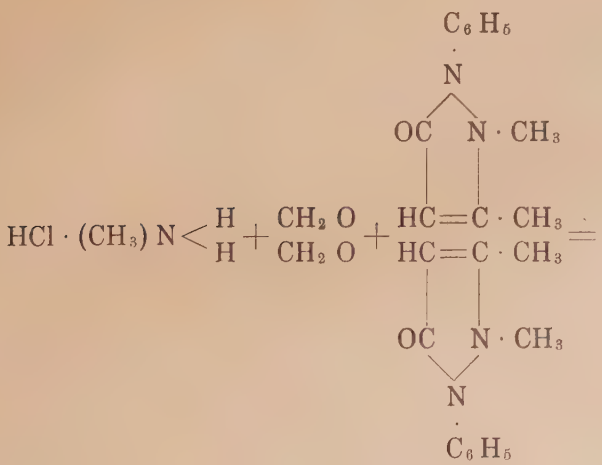
In seinem chemischen Verhalten schließt sich das Antipyrinomethyl-dimethylamin dem von C. Mannich und W. Krösche beschriebenen Tris-antipyrinomethylamin, dem Kondensationsprodukte aus Antipyrin, Formaldehyd und

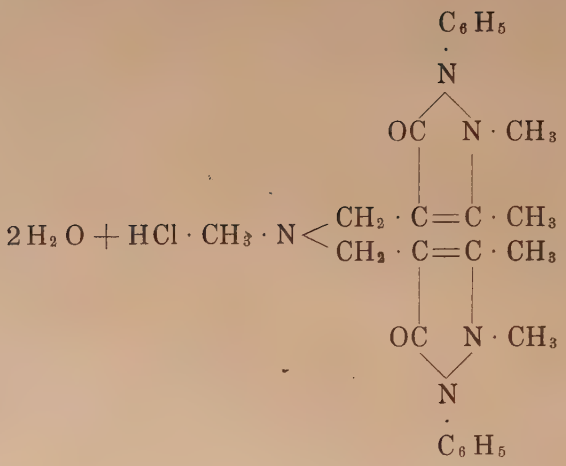
Ammoniumchlorid an. Es wird ähnlich wie dieses durch Kochen mit Salzsäure gespalten in Dimethylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Methylenbisantipyrin



Das Methylenbisantipyrin ist indessen sekundär entstanden aus zunächst abgespaltenem Antipyrin und Formaldehyd. Das ergibt sich daraus, daß bei der Spaltung mit schwefliger Säure nicht Methylenbisantipyrin, welches übrigens gegen schweflige Säure beständig ist, sondern Antipyrin auftritt.

Ähnlich leicht bildet sich durch bloßes Stehenlassen der konzentrierten wäßrigen Lösung von Methylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Antipyrin ein Kondensationsprodukt gemäß der Gleichung:





das als Bis-antipyrinomethyl-methylamin zu bezeichnen ist. Auch diese Base wird durch schweflige Säure in die Komponenten Methylamin, Formaldehyd und Antipyrin zerlegt.

Hingegen war es, wie zu erwarten, nicht möglich, auch aus Trimethylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Antipyrin ein Kondensationsprodukt zu erhalten, weil in dem Trimethylamin kein der Reaktion zugängliches Wasserstoffatom mehr vorhanden ist.

Ohne Schwierigkeiten konnten ferner analoge Kondensationsprodukte erhalten werden aus:

Diäthylamin (1 Mol), Formaldehyd (1 Mol), Antipyrin (1 Mol);

Äthylamin (1 Mol), Formaldehyd (2 Mol), Antipyrin (2 Mol);

Allylamin (1 Mol), Formaldehyd (2 Mol), Antipyrin (2 Mol);

Aminoessigsäureäthylester (1 Mol), Formaldehyd (2 Mol), Antipyrin (2 Mol);

ac-Tetrahydro-β-naphthylamin (1 Mol), Formaldehyd (2 Mol), Antipyrin (2 Mol);

Piperidin (1 Mol), Formaldehyd (1 Mol), Antipyrin (1 Mol);

Tetrahydrochinolin (1 Mol), Formaldehyd (1 Mol), Antipyrin (1 Mol);

ω-Aminoacetophenon (1 Mol), Formaldehyd (2 Mol), Antipyrin (2 Mol).

Auch die Hydrochloride von Basen, welche zwei primäre oder zwei sekundäre aliphatische Aminogruppen enthalten, kondensieren sich glatt mit Formaldehyd und Antipyrin. So wurden die zu erwartenden Kondensationsprodukte leicht gewonnen aus:
Äthylendiamin (1 Mol), Formaldehyd (4 Mol), Antipyrin (4 Mol);
Piperazin (1 Mol), Formaldehyd (2 Mol), Antipyrin (2 Mol).

Nicht so gut gelang die Reaktion mit dem salzsauren Salz der fettaromatischen Base Methylanilin, doch konnte das entsprechende Kondensationsprodukt immerhin noch in annehmbarer Ausbeute erhalten werden.

Hingegen war es trotz vieler Mühe nicht möglich, das Anilinhydrochlorid mit Formaldehyd und Antipyrin in der beabsichtigten Weise zu vereinigen. Es entstanden zwar — neben Methylenbisantipyrin — komplizierte Reaktionsprodukte, die aber nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Salze von aromatischen Basen scheinen mithin für die Reaktion nicht brauchbar zu sein.

Wie bereits öfter erwähnt, kondensiert sich Ammoniumchlorid äußerst leicht mit Formaldehyd und Antipyrin. Man hätte erwarten sollen, daß das salzsaure Salz des Hydrazins in ähnlicher Weise sich mit je 4 Mol Formaldehyd und Antipyrin vereinigen würde. Das ist dagegen nicht der Fall. Bei Hydrazinhydrochlorid versagt die Reaktion vollständig.

Ebensowenig ist es gelungen, das Guanidinhydrochlorid mit Formaldehyd und Antipyrin zu kondensieren. Der Grund dürfte darin liegen, daß beim Zusammentreffen von Guanidinhydrochlorid und Formaldehydlösungen keine Reaktion verläuft von der Art, wie sie zwischen Ammoniumchlorid oder Aminosäuren und Formaldehyd stattfindet. Denn eine Lösung von Guanidinhydrochlorid nimmt auf Zusatz von Formaldehyd keine saure Reaktion an. Bereits Sörensen[1]) hat mitgeteilt, daß sich Guanidin bei der Formoltitration neutral verhält.

Neben den Kondensationsprodukten, die sich wie

[1]) Biochemische Zeitschrift VII, 60 (1908).

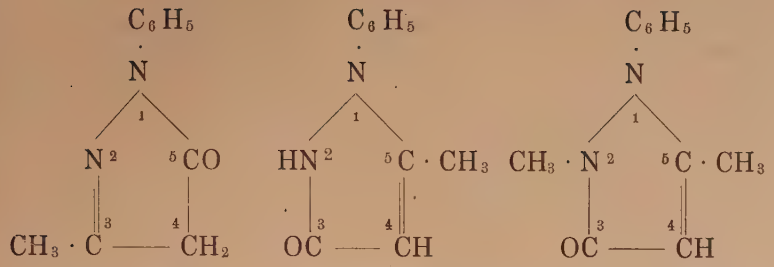
vorstehend beschrieben aus Aminsalzen, Formaldehyd und Antipyrin bilden, entsteht bisweilen in mehr oder minder großer Menge Methylenbisantipyrin, indem Kondensation nur zwischen dem Formaldehyd und dem Antipyrin stattfindet. Die Bildung von Methylenbisantipyrin läßt sich nach Versuchen von Ch. Astre[1]) katalytisch beeinflussen, indem nämlich eine kleine Menge Pyramidon die Entstehung von Methylenbisantipyrin aus seinen Komponenten verhindert. Von dieser negativ katalytisch wirkenden Substanz wurde verschiedentlich Gebrauch gemacht, um die unerwünschte Bildung von Methylenbisantipyrin möglichst zurückzudrängen. In einigen Fällen trat der beabsichtigte Erfolg voll und ganz ein, in anderen war er wenig oder garnicht vorhanden.

Die Fähigkeit, mit Ammonium- oder Aminsalzlösungen reaktionsfähige Komplexe zu bilden, scheint von allen Aldehyden dem Formaldehyd allein zuzukommen. Denn bei der Einwirkung von Acetaldehyd, Acrolein, Benzaldehyd und Zimtaldehyd auf Lösungen von Dimethylaminhydrochlorid und Antipyrin entstand in keinem Falle ein entsprechendes Kondensationsprodukt. Bei den Versuchen mit Benzaldehyd und Zimtaldehyd kam es zur Bildung von Benzylidenbisantipyrin und Cinnamylidenbisantipyrin, von denen das letztere noch nicht bekannt war.

Das leichte Eintreten der Kondensation zwischen Aminsalzen, Formaldehyd und Antipyrin hängt offenbar damit zusammen, daß sich im Antipyrin eine CH-Gruppe befindet, deren Wasserstoff-Atom wegen der Nachbarschaft einer Äthylenbindung und einer Carbonyl-Gruppe reaktionsfähig ist. Die Versuche, an Stelle des Antipyrins andere Substanzen mit reaktionsfähigen Wasserstoff-Atomen zu verwenden, haben im allgemeinen kein günstiges Resultat geliefert. Von den drei untersuchten weiteren Pyrazolonen, nämlich dem Phenyl-1-methyl-3-pyrazolon-5, dem Phenyl-1-methyl-5-pyrazolon-3 und dem Phenyl-1-dimethyl-2,5-pyrazolon-3 (Isoantipyrin)

---

[1]) Bull. Soc. Chim. de France [4] 17, 175.



Phenyl-1-methyl-3-pyrazolon-5 | Phenyl-1-methyl-5-pyrazolon-3 | Phenyl-1-Dimethyl-2,5-pyrazolon-3 (Isoantipyrin)

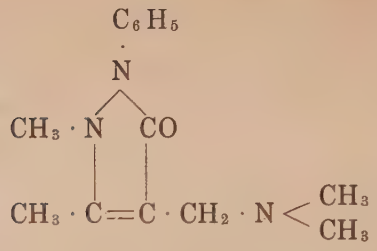
ließ sich nur das letztgenannte mit Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid zu einem Kondensationsprodukt vereinigen.

Auch das leichtbewegliche Wasserstoff-Atom des Dimethylanilins, welches ähnlich wie das des Antipyrins leicht durch die Nitrosogruppe substituiert wird, geht keine Kondensation mit Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid ein.

Ebenso bleibt bei der Barbitursäure (Malonylharnstoff), die abgesehen von den reaktionsfähigen Wasserstoffatomen der Imidogruppen bewegliche Wasserstoffatome im Malonylrest enthält, die Kondensation aus. Indessen gelingt die Reaktion mit der Malonsäure selbst und mit monoalkylierten Malonsäuren. Bei der Einwirkung von Formaldehyd auf die Aminsalze von Malonsäuren entstehen durch Kondensation alkylierte β-Aminosäuren, die aus den drei Komponenten: Malonsäure, Formaldehyd und Amin aufgebaut sind. Darüber wird in der anschließenden Abhandlung berichtet.

Experimenteller Teil.

Antipyrinomethyl-dimethylamin.



19 g Antipyrin (0,1 Mol) und 10 g Dimethylaminhydrochlorid (0,12 Mol) wurden in 30 ccm Wasser gelöst und diese Lösung mit 12 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,12 Mol) versetzt.

Nach 24 Stunden wurde die sauer reagierende Flüssigkeit zur Entfernung unveränderten Antipyrins zunächst mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Abdestillieren des Chloroforms hinterblieben 2 g eines sirupartigen, nur sehr langsam kristallisierenden Rückstandes, der sich in wenig heißem Benzol löste. Aus dieser Lösung schieden sich über Nacht Kristalle ab, die nach dem Trocknen bei 112° schmolzen und sich durch folgende Reaktionen als Antipyrin erwiesen: die wässrige Lösung wurde durch Eisenchloridlösung tiefrot und durch salpetrige Säure grün gefärbt. Der Mischschmelzpunkt mit Antipyrin bestätigte die Identität.

Die mit Chloroform ausgeschüttelte wässrige Flüssigkeit wurde sodann mit 15 ccm Kalilauge von 50% versetzt, wodurch eine starke Trübung entstand, und wiederum

mehrere Male mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterblieb ein kristallinischer Rückstand. Die Ausbeute betrug 22 g.

Die Base ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, leicht löslich in Methylalkohol, Äther, Chloroform, Petroläther, Aceton, Benzol und Essigäther. Nach dem Umkristallisieren aus Äther bildete sie kleine Prismen von Schmelzpunkt 93—94°.

Die Farbreaktionen des Antipyrins gibt die Base nicht mehr.

Analyse:

0,1626 g Substanz: 0,4102 g CO_2 und 0,1128 g H_2O
0,1596 g Substanz: 24,6 ccm N (20°, 731 mm).[1])

Für $C_{14}H_{19}ON_3$
Berechnet: C 68,52; H 7,81; N 17,14.
Gefunden: C 68,8; H 7,8; N 17,3.

Salzsaures Salz des Antipyrinomethyl-dimethylamins.

$$C_{11}H_{11}ON_2 \cdot CH_2 \qquad CH_3 \qquad CH_3 \qquad N \cdot HCl$$

4 g der vorstehend beschriebenen Base (0,15 Mol) wurden in 20 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit n.-Salzsäure neutralisiert. Verbraucht wurden 15,5 ccm. Die Lösung des salzsauren Salzes wurde verdampft und der kristallinische Rückstand im Exsikkator vollständig getrocknet. Das verbleibende Salz wurde zunächst mit wenig Aceton angerieben, abgesaugt und dann aus der doppelten Menge absolutem Alkohol umkristallisiert. Es bildete feine Nadeln vom Schmelzpunkt 208°.

Das salzsaure Salz ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther, Aceton und Chloroform.

Analyse:

0,1916 g Substanz: 0,0984 g Ag Cl.

Für $C_{14}H_{20}ON_3Cl$
Berechnet: Cl 12,59
Gefunden: Cl 12,7.

[1]) Alle Stickstoffbestimmungen über 50 proz. Kalilauge.

Einwirkung von Salzsäure auf Antipyrinomethyl-dimethylamin.

Schon durch kurzes Kochen mit 10 proz. Salzsäure wird Antipyrinomethyl-dimethylamin merklich zersetzt:

5 g der Base wurden in 25 g Salzsäure von 10% gelöst und einige Minuten zum Sieden erhitzt, wobei ein schwacher Geruch nach Formaldehyd auftrat. Zum weiteren Nachweis des Formaldehyds wurde die Hälfte der Flüssigkeit abdestilliert. Das Destillat gab folgende für Formaldehyd charakteristische Reaktionen:

1. Eine Probe färbte sich mit Morphin und konzentrierter Schwefelsäure violett.

2. Eine andere Probe gab mit Resorcin und konzentrierter Schwefelsäure eine intensive Rotfärbung.

Eine weitgehende Spaltung der Base läßt sich mit 20 proz. Salzsäure erzielen:

5 g Base wurden mit 20 ccm Salzsäure von 20% 3 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde die Hälfte abdestilliert, der Rückstand mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und der Destillation unterworfen, bis die übergehende Flüssigkeit nicht mehr alkalisch reagierte. Hierbei fand im Destillierkölbchen eine reichliche Ausscheidung von Kristallen statt.

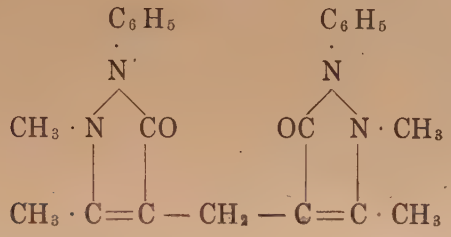
a) Untersuchung des Destillates.

Zur Neutralisation des Destillates waren 9,8 cm n.-Salzsäure erforderlich. Das beim Eindampfen der neutralisierten Flüssigkeit hinterbleibende salzsaure Salz löste sich in Chloroform auf. Die wässrige Lösung des in Chloroform löslichen Anteils gab mit Natriumpikratlösung eine Abscheidung von gelb gefärbten Kristallen, die sich als Dimethylaminpikrat erwiesen. Der Schmelzpunkt lag bei 156°. Der Mischschmelzpunkt mit Dimethylaminpikrat war derselbe. Die Ausbeute an Dimethylamin betrug etwa 50% der Theorie.

b) Untersuchung der Kristalle.

Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol schmolz die lufttrockne Substanz bei

159°. Nach dreistündigem Erhitzen im Trockenschrank auf 125° stieg der Schmelzpunkt auf 179°. Durch dieses Verhalten kennzeichnete sich die Substanz als Methylenbisantipyrin.



Kristallwasserbestimmung:

1,015 g lufttrockne Substanz verloren im Trockenschrank bei 125° bis zur Gewichtskonstanz 0,047 g.

Für $C_{23}H_{24}O_2N_4 \cdot H_2O$

Berechnet: 4,44% H_2O

Gefunden: 4,6% H_2O.

Analyse der wasserfreien Substanz:

0,1914 g Substanz: 0,4992 g CO_2 und 0,108 g H_2O

0,1848 g Substanz: 23,6 ccm N (20°, 740 mm).

Für $C_{23}H_{24}O_2N_4$

Berechnet: C 71,09; H 6,23; N 14,44

Gefunden: C 71,1; H 6,3; N 14,5.

Bei der Spaltung von Antipyrinomethyl-dimethylamin mit Salzsäure waren mithin Formaldehyd, Methylenbisantipyrin und Dimethylamin beobachtet worden.

Einwirkung von schwefliger Säure auf Antipyrinomethyl-dimethylamin.

3 g Antipyrinomethyl-dimethylamin wurden mit 6 g Natriumbisulfitlösung und 30 g schwefliger Säure in der Druckflasche 6 Stunden im Wasserbade erhitzt. Dann wurde die Flüssigkeit zur Entfernung der schwefligen Säure in einer Porzellanschale erwärmt und darauf mit Chloroform ausgeschüttelt.

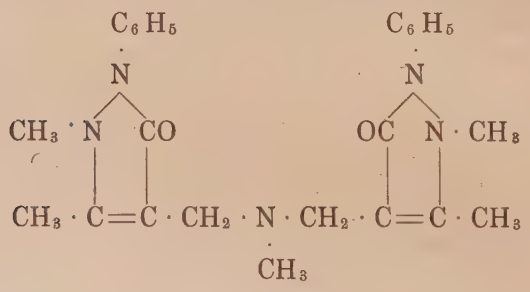
Der Chloroformauszug lieferte nach dem Verdunsten einen sirupartigen, nur langsam kristallisierenden Rück-

stand, der sich aus wenig heißem Benzol umkristallisieren ließ. Die Kristalle schmolzen bei 110—111° und erwiesen sich durch folgende Reaktionen als Antipyrin: Die wässrige Lösung wurde durch Eisenchloridlösung tiefrot und durch salpetrige Säure grün gefärbt. Der Mischschmelzpunkt mit Antipyrin bestätigte weiterhin die Identität. Die Ausbeute an Antipyrin betrug 1,5 g, d. h. 65% der Theorie.

Die mit Chloroform ausgeschüttelte Flüssigkeit wurde mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und die Hälfte abdestilliert. Im Destillat befand sich Dimethylamin, das durch die Löslichkeit seines salzsauren Salzes in Chloroform und durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt seines Pikrates (156°) charakterisiert wurde. Die erhaltene Menge Dimethylamin betrug 82% der Theorie.

Bei der Spaltung von Antipyrinomethyl-dimethylamin mit schwefliger Säure wurden also Antipyrin und Dimethylamin zurückgewonnen.

Bis-antipyrinomethyl-methylamin.



38 g Antipyrin (0,2 Mol) und 8,5 g Methylaminhydrochlorid (0,15 Mol) wurden in 35 ccm Wasser gelöst und mit 25 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,25 Mol) versetzt.

Beim Stehen über Nacht bildete sich ein geringer kristallinischer Bodensatz, der nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol bei 189° schmolz. Die Substanz erwies sich als das Kondensationsprodukt aus Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniumchlorid, das von Mannich und Krösche beschrieben worden ist.[1]) Das verwendete Methyl-

[1]) Archiv der Pharmazie 250, 647 (1912).

aminhydrochlorid war also nicht ganz frei von Ammoniak gewesen. Die abfiltrierte Flüssigkeit wurde zunächst mit Chloroform ausgeschüttelt, wobei das Chloroform etwa 5 g Antipyrin aufnahm.

Sodann wurde die ausgeschüttelte Flüssigkeit mit 20 ccm Kalilauge von 50% versetzt und wiederum einige Male mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Verdunstungsrückstand des Chloroforms kristallisierte sehr langsam, beim Anreiben mit wenig Petroläther erstarrte er rasch. Die Ausbeute betrug 35 g.

Der Körper ist sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol und Methylalkohol, leicht löslich in Benzol, Aceton und Essigäther, unlöslich in Äther und Petroläther. Die wässrige Lösung reagiert stark alkalisch. Nach dem Umkristallisieren aus der doppelten Menge Aceton bildet der Körper kleine Nadeln vom Schmelzpunkt 111°.

Kristallwasserbestimmung:

1,7016 g Substanz verloren im Vakuumexsikkator bis zur Gewichtskonstanz 0,1296 g.

Für $C_{25}H_{29}O_2N_5 \cdot 2H_2O$

Berechnet: 7,71% H_2O

Gefunden: 7,6% H_2O.

Analyse der wasserfreien Substanz:

0,1596 g Substanz: 0,4058 g CO_2 und 0,1002 g H_2O

0,1632 g Substanz: 23,5 ccm N (22°, 751 mm).

Für $C_{25}H_{29}O_2N_5$

Berechnet: C 69,56; H 6,78; N 16,24

Gefunden: C 69,3; H 7,0; N 16,5.

Spaltung von Bis-antipyrinomethyl-methylamin mit schwefliger Säure und Salzsäure.

3 g Bis-antipyrinomethyl-methylamin wurden mit 2 g Natriumbisulfitlösung und 30 g schwefliger Säure in der Druckflasche 6 Stunden im Wasserbad erhitzt. Dann wurde die Flüssigkeit in einer Porzellanschale bis zur Entfernung der schwefligen Säure erwärmt und darauf mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Verdunstungsrückstand des Chloro-

forms war sirupartig und kristallisierte nur langsam. Aus Benzol wurden Kristalle erhalten, die bei 110—111° schmolzen und sich durch folgende Reaktionen als Antipyrin erwiesen: Die wässrige Lösung wurde durch Eisenchloridlösung tiefrot und durch salpetrige Säure grün gefärbt. Der Mischschmelzpunkt mit Antipyrin bestätigte die Identität.

Die ausgeschüttelte Flüssigkeit wurde nun mit 10 ccm Salzsäure von 20% am Rückflußkühler einige Stunden gekocht. Dann wurde die Hälfte abdestilliert und in dem Destillat der Formaldehyd durch folgende Reaktionen nachgewiesen:

1. Eine Probe färbte sich mit Morphin und konzentrierter Schwefelsäure violett.

2. Eine andere Probe gab mit Resorcin und konzentrierter Schwefelsäure eine intensive Rotfärbung.

Der Destillationsrückstand wurde mit Natronlauge stark alkalisch gemacht. Hierbei fand eine Ausscheidung von Kristallen statt. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol schmolz die lufttrockne Substanz bei 159°. Nach dreistündigem Erhitzen im Trockenschrank auf 125° stieg der Schmelzpunkt auf 179°. Die Substanz war Methylenbisantipyrin.

Das vom Methylenbisantipyrin abgesaugte Filtrat wurde destilliert, bis die übergehende Flüssigkeit nicht mehr alkalisch reagierte. Zur Neutralisation des Destillates wurden 3,1 ccm n. Salzsäure verbraucht. Das neutralisierte Destillat wurde eingeengt und mit Natriumpikratlösung versetzt. Aus der Lösung kristallisierte Methylaminpikrat in gelben Nadeln aus. Der Schmelzpunkt lag bei 215°. Die Ausbeute an Methylamin betrug etwa 50% der Theorie.

So wurden bei dieser Spaltung die drei Komponenten des Bis-antipyrinomethyl-methylamins: Antipyrin, Formaldehyd und Methylamin wiedergewonnen.

Antipyrin, Formaldehyd und Trimethylaminhydrochlorid.

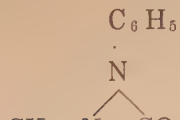
2,5 g Antipyrin (0,012 Mol) und 2,0 g Trimethylaminhydrochlorid (0,02 Mol) wurden in 10 ccm Wasser gelöst und 3 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,03 Mol) zugesetzt.

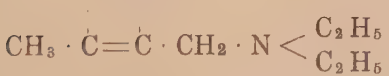
Innerhalb zwei Tagen hatte sich eine reichliche kristallinische Ausscheidung gebildet. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol schmolzen die Kristalle bei 159°. Nach dreistündigem Erhitzen im Trockenschrank bei 125° stieg der Schmelzpunkt auf 179°. Die Substanz war das bekannte Methylenbisantipyrin.

Von dem Filtrat des Methylenbisantipyrins wurde die Hälfte abdestilliert und in dem Destillat der Formaldehyd durch seine Farbreaktionen nachgewiesen. Der Destillationsrückstand wurde mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und wieder destilliert, bis die übergehende Flüssigkeit nicht mehr alkalisch reagierte. Zur Neutralisation des Destillates wurden 16 ccm n-Salzsäure verbraucht.

Bei diesem Versuch war das Antipyrin nur mit dem Formaldehyd unter Bildung von Methylenbisantipyrin in Reaktion getreten, während das Trimethylamin fast quantitav wiedergewonnen werden konnte.

Antipyrinomethyl-diäthylamin.





5,7 g Antipyrin (0,03 Mol) und 3,3 g Diäthylaminhydrochlorid (0,03 Mol) wurden in 20 ccm Wasser gelöst und der Lösung 4 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,04 Mol) zugesetzt.

Nach 24 Stunden war eine geringe kristallinische Ausscheidung eingetreten, die sich als Methylenbisantipyrin erwies.

Die vom Methylenbisantipyrin abgesaugte, sauer reagierende Flüssigkeit wurde mit Chloroform aus-

geschüttelt. Der nach dem Verdunsten des Chloroforms verbleibende Rückstand bestand aus etwa 2 g Antipyrin, das sich der Reaktion entzogen hatte.

Die vom Antipyrin befreite Flüssigkeit wurde mit 3 ccm Kalilauge von 50% alkalisch gemacht, wobei eine starke Trübung eintrat. Die trübe Flüssigkeit wurde dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform abdestilliert. Nachdem der Rückstand über Nacht im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure gestanden, war er fest und kristallinisch geworden.

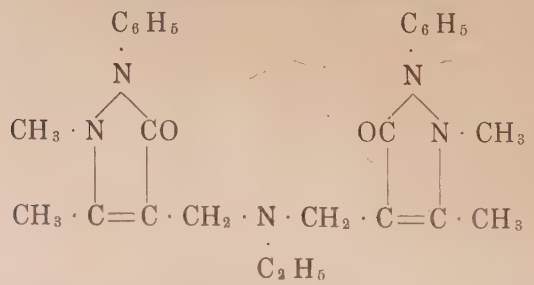
Die Base ist sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol, Methylalkohol, Äther, Chloroform, Aceton und Essigäther; leicht löslich in Benzol und Petroläther. Die wässrige Lösung reagiert stark alkalisch. Aus der 5fachen Menge Petroläther kristallisierte die Base in weichen, kurzen Prismen vom Schmelzpunkt 68°.

Analyse:

0,1948 g Substanz: 0,4992 g CO_2 und 0,1424 g H_2O
0,1772 g Substanz: 23,8 ccm N (20°, 748 mm).

Für $C_{16}H_{23}ON_3$
Berechnet: C 70,28; H 8,48; N 15,38
Gefunden: C 69,9; H 8,2; N 15,4.

Bis-antipyrinomethyl-äthylamin.



7,6 g Antipyrin (0,04 Mol) und 1,7 g Äthylaminhydrochlorid (0,02 Mol) wurden in 20 ccm Wasser gelöst und der Lösung 4 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,04 Mol) zugesetzt. Eine Ausscheidung von Kristallen fand innerhalb 24 Stunden nicht statt.

Die sauer reagierende Flüssigkeit wurde zunächst durch Ausschütteln mit Chloroform von etwas Antipyrin befreit, sodann mit 2 ccm Kalilauge von 50% versetzt und die ölig abgeschiedene Base mit Chloroform aufgenommen. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterbleibende Rückstand kristallisierte sehr langsam. Beim Anreiben mit Äther trat indessen rasche Kristallisation ein.

Der aus Äther-Alkohol umkristallisierte Körper bildet feine Nadeln vom Schmelzpunkt 143°. Er enthält ein Molekül Kristallwasser. Er ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Methylalkohol, Aceton und Benzol, unlöslich in Äther und Petroläther.

Kristallwasserbestimmung:

0,4446 g Substanz verloren beim Trocknen im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure 0,0186 g.

Für $C_{26}H_{31}O_2N_5 \cdot H_2O$

Berechnet: 3,89% H_2O

Gefunden: 4,2% H_2O.

Analyse der wasserfreien Substanz:

0,2094 g Substanz: 0,5356 g CO_2 und 0,1336 g H_2O

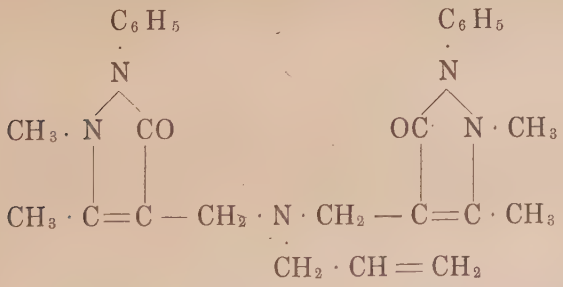
0,2356 g Substanz: 32,8 ccm N (23°, 751 mm).

Für $C_{26}H_{31}O_2N_5$

Berechnet: C 70,06; H 7,02; N 15,73

Gefunden: C 69,8; H 7,1; N 15,9.

Bis-antipyrinomethyl-allylamin.



7,6 g Antipyrin (0,04 Mol) und 1,88 g Allylaminhydrochlorid (0,02 Mol) wurden in 20 ccm Wasser gelöst und

der Lösung 4 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,04 Mol) zugesetzt. In dieser Lösung fand keine Ausscheidung von Kristallen statt.

Nach 24 Stunden wurde die sauer reagierende Flüssigkeit dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt, wodurch etwas Antipyrin entfernt wurde.

Sodann wurde mit 5 ccm Kalilauge von 50% die entstandene Base in Freiheit gesetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterbleibende Rückstand kristallisierte schnell.

Die Base ist leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol, Chloroform und Essigäther, schwer löslich in Wasser, Äther, Benzol und Petroläther. Das geeignete Lösungsmittel ist Aceton, woraus die Base in glänzenden Prismen vom Schmelzpunkt 163° kristallisiert.

Analyse:

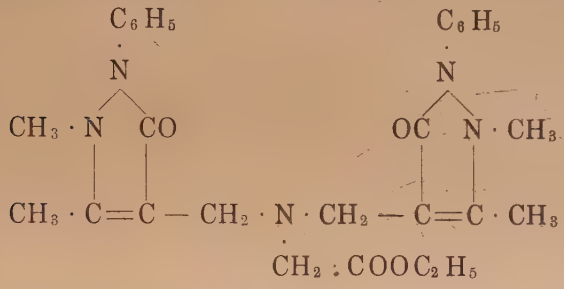
0,1816 g Substanz: 0,4702 g CO_2 und 0,1075 g H_2O
0,2040 g Substanz: 27,2 ccm N (17°, 747 mm).

Für $C_{27}H_{31}O_2N_5$

Berechnet: C 70,85; H 6,83; N 15,32
Gefunden: C 70,6; H 6,6; N 15,4.

Gegen Brom verhält sich die Base wie folgt: Zu 1,15 g (0,25 Mol) der in Chloroform gelösten Base wurde langsam in Chloroform gelöstes Brom zugegeben. Zunächst fand sofortige Entfärbung statt, bis nach Zusatz von 0,4 g Brom (0,5 Mol) die Gelbfärbung bestehen blieb. Es waren also 2 Atome Brom addiert worden. Beim Verdunsten der Lösung hinterblieb das Reaktionsprodukt als Sirup, aus dem ein kristallinisches Produkt nicht gewonnen werden konnte.

Bis-antipyrinomethyl-aminoessigsäureäthylester.



5,7 g Antipyrin (0,03 Mol) und 2,1 g Glykokollesterchlorhydrat (0,015 Mol) wurden in 25 ccm Wasser gelöst und der Lösung 0,05 g Pyramidon und 3 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,03 Mol) zugesetzt.

Nachdem die Flüssigkeit mehrere Tage gestanden, wurde durch Prüfen mit essigsaurem Anilin festgestellt, daß freier Formaldehyd nicht mehr vorhanden und mithin die Reaktion beendet war.

Die sauer reagierende Flüssigkeit wurde mit Benzol ausgeschüttelt. Der Benzolrückstand war sehr gering und bestand aus unverändertem Antipyrin, wie durch die Reaktionen mit Eisenchlorid und mit salpetriger Säure und durch den Mischschmelzpunkt festgestellt wurde.

Die ausgeschüttelte Flüssigkeit wurde mit 4 ccm Kalilauge von 50% versetzt, worauf die Base sehr bald kristallinisch ausfiel.

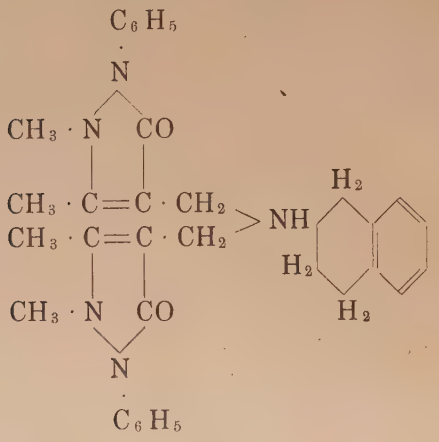
Die Base ist leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol und Chloroform, schwer löslich in Wasser und Äther, unlöslich in Petroläther. Sie wurde aus der doppelten Menge verdünntem Alkohol umkristallisiert. Die Kristalle bilden Rosetten von feinen Nadeln, die bei 174° schmelzen.

Analyse:

0,1742 g Substanz: 0,4256 g CO_2 und 0,1040 g H_2O
0,1508 g Substanz: 18,6 ccm N (18°, 740 mm).

Für $C_{28}H_{33}O_4N_5$
Berechnet: C 66,76; H 6,61; N 13,92
Gefunden: C 66,6; H 6,7; N 14,1.

Bis-antipyrinomethyl-ac.-tetrahydro-β-naphthylamin.



5,7 g Antipyrin (0,03 Mol) und 2,8 g ac.-Tetrahydro-β-naphtylaminhydrochlorid (0,015 Mol) wurden in 45 ccm Wasser gelöst und der Lösung 0,05 g Pyramidon und 3 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,03 Mol) zugesetzt. Eine Ausscheidung von Kristallen war auch nach 2 Tagen noch nicht eingetreten.

Die schwach saure Lösung wurde einige Male mit Benzol ausgeschüttelt. Der nach dem Verdunsten des Benzols auf dem Wasserbade hinterbleibende Rückstand war sehr gering, es war also das Antipyrin fast quantitativ in Reaktion getreten.

Die ausgeschüttelte Lösung wurde mit 4 ccm Kalilauge von 50% versetzt und die stark trübe gewordene Flüssigkeit mehrere Male mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand, welcher nach dem Abdestillieren des Chloroforms verblieb, wurde sehr bald fest. Zur Reinigung wurde er mit 100 ccm Wasser angerieben und durch Zusatz von 6 ccm Essigsäure von 30% bis auf einen geringen schmierigen Rückstand in Lösung gebracht. Das Filtrat wurde unter Umrühren in eine sehr verdünnte Natronlauge (1,2 g NaOH in 100 ccm Wasser) gegossen, wobei sich die Base in weißen Flocken abschied, die durch Absaugen von der Flüssigkeit getrennt wurden.

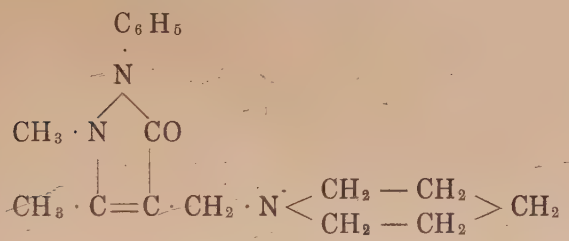
Die Base ist löslich in Alkohol, Methylalkohol, Chloroform, Aceton, Benzol und Essigester, unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther. Aus Aceton kristallisiert sie in kleinen glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 217°.

Analyse:

0,1668 g Substanz: 0,4572 g CO_2 und 0,1034 g H_2O
0,1612 g Substanz: 18,7 ccm N (22°, 741 mm).

Für $C_{34}H_{37}O_2N_5$
Berechnet: C 74,54; H 6,81; N 12,80
Gefunden: C 74,8; H 6,9; N 13,1.

Antipyrinomethyl-piperidin.



3,8 g Antipyrin (0,02 Mol) und 2,4 g Piperidinhydrochlorid (0,02 Mol) wurden in 10 ccm Wasser gelöst und der Lösung 2 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,02 Mol) zugesetzt. Aus dieser Lösung schieden sich Kristalle nicht ab.

Nach 24 Stunden wurde der sauer reagierenden Flüssigkeit mit Chloroform zunächst unverändertes Antipyrin entzogen.

Sodann wurde durch 3 ccm Kalilauge von 50% die neue Base abgeschieden und durch wiederholtes Ausschütteln mit Chloroform isoliert. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterbleibende sirupartige Rückstand zerfiel beim Anreiben mit Äther.

Die Base ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Methylalkohol, Chloroform, Benzol, Aceton und Essigester, löslich in Äther und Petroläther. Sie wurde aus Äther in wohlausgebildeten, tafelförmigen Kristallen vom Schmelzpunkt 99° erhalten.

Analyse:

0,1684 g Substanz: 0,4401 g CO_2 und 0,1188 g H_2O

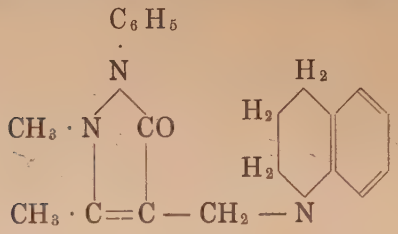
0,1620 g Substanz: 20,4 ccm N (16°, 754 mm).

Für $C_{17}H_{23}ON_3$:

Berechnet: C 71,53; H 8,13; N 14,74

Gefunden: C 71,3; H 7,9; N 14,8.

Antipyrinomethyl-tetrahydrochinolin.



5,7 g Antipyrin (0,03 Mol) und 3,4 g Tetrahydrochinolinhydrochlorid (0,02 Mol) wurden in 20 ccm Wasser gelöst und der Lösung 0,05 g Pyramidon und 2 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,02 Mol) zugesetzt. Nach 24 Stunden waren geringe Mengen Methylenbisantipyrin ausgeschieden. Durch dreimaliges Ausschütteln mit Benzol wurden aus der Flüssigkeit noch 1,5 g Methylenbisantipyrin entfernt.

Die ausgeschüttelte, sauer reagierende Flüssigkeit wurde mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht, wobei die freie Base als dichter weißer Niederschlag ausfiel. Er wurde zunächst mit Äther ausgekocht, um ihn von Verunreinigungen zu befreien, darauf in der gleichen Menge Alkohol gelöst und vorsichtig Äther zugesetzt, wobei sich die Base als feines kristallinisches Pulver abschied.

Sie ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Essigester; unlöslich in Wasser und Äther. Aus verdünntem Alkohol kristallisiert sie mit einem Molekül Wasser in feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 153°.

Kristallwasserbestimmung:

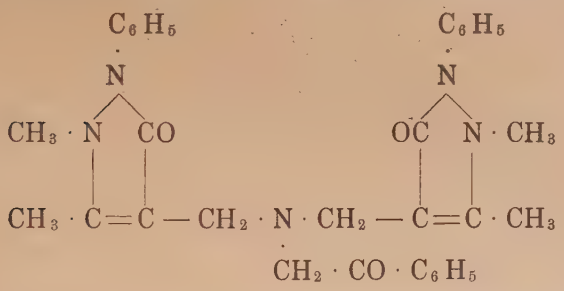
0,4140 g Substanz verloren beim Trocknen im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure 0,0218 g.

Für $C_{21}H_{23}ON_3 \cdot H_2O$
Berechnet: 5,13% H_2O
Gefunden: 5,3% H_2O.

Analyse der wasserfreien Substanz:
0,1746 g Substanz: 0,4834 g CO_2 und 0,1082 g H_2O
0,1478 g Substanz: 15,8 ccm N (19°, 757 mm).

Für $C_{21}H_{23}ON_3$
Berechnet: C 75,63; H 6,96; N 12,61
Gefunden: C 75,5; H 6,9; N 12,5.

Bis-antipyrinomethyl-ω-aminoacetophenon.



3,8 g Antipyrin (0,02 Mol) und 1,72 g ω-Aminoacetophenonhydrochlorid (0,01 Mol) wurden in 15 ccm Wasser gelöst und 2 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,02 Mol) zugesetzt.

Die Flüssigkeit färbte sich schwach rot, und nach einigen Stunden begann eine kristallinische Ausscheidung. Am folgenden Tage wurden die Kristalle abgesaugt; die Ausbeute betrug 5 g.

Die Substanz ist ein salzsaures Salz; es ist sehr leicht löslich in Alkohol, löslich in Wasser und Aceton, unlöslich in Äther. Seine wässrige Lösung reagiert sauer. Es kristallisiert aus der dreifachen Menge heißem Wasser in kleinen Blättchen, die bei 96° schmelzen.

Analyse:
0,1640 g Substanz: 0,4020 g CO_2 und 0,0886 g H_2O
0,1574 g Substanz: 16,5 ccm N (23°, 757 mm)
0,4098 g Substanz: 0,1010 g Ag Cl.

Für $C_{32}H_{34}O_3N_5Cl$
Berechnet: C 67,16; H 5,99; N 12,25; Cl 6,20
Gefunden: C 66,9; H 6,0; N 12,1; Cl 6,1.

Die Abscheidung der freien Base aus dem salzsauren Salz stieß auf Schwierigkeiten. Die Alkalien erwiesen sich als ungeeignet, da die Base stets ölig ausfiel. Auch die Versuche mit Ammoniak führten nicht zu einem guten Resultat. Schließlich wurde Natriumacetat als das geeignetste Fällungsmittel gefunden.

1 g salzsaures Salz wurde in 7 ccm Wasser gelöst und eine konzentrierte Lösung von 1 g Natriumacetat hinzugefügt. Die trübe gewordene Flüssigkeit wurde in einem flachen Schälchen über Nacht im Vakuumexsikkator stehen gelassen, wobei sich bis zum anderen Tage schöne Kristalle ausschieden. Die aus der 10 fachen Menge Aceton in feinen Nadeln kristallisierende Base hatte den Schmelzpunkt 93°.

Analyse:
0,1835 g Substanz: 0,4814 g CO_2 und 0,1020 g H_2O
0,1306 g Substanz: 14,9 ccm N (21°, 742 mm).

Für $C_{32}H_{33}O_3N_5$
Berechnet: C 71,73; H 6,21; N 13,09
Gefunden: C 71,6; H 6,2; N 12,9.

Tetra-antipyrinomethyl-äthylendiamin.

$$\begin{matrix} C_{11}H_{11}ON_2 \cdot CH_2 \\ C_{11}H_{11}ON_2 \cdot CH_2 \end{matrix} > N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N < \begin{matrix} CH_2 \cdot C_{11}H_{11}ON_2 \\ CH_2 \cdot C_{11}H_{11}ON_2 \end{matrix}$$

7,6 g Antipyrin (0,04 Mol) und 1,33 g Äthylendiaminhydrochlorid (0,01 Mol) wurden in 40 ccm Wasser gelöst und 4 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,04 Mol) zugesetzt. Über Nacht schieden sich 4,4 g Methylenbisantipyrin aus. Das auf diese Weise der Reaktion entzogene Antipyrin und der Formaldehyd wurden ergänzt. Es schied sich wieder Methylenbisantipyrin, wenn auch in geringerer Menge, aus, das wieder durch Zusatz seiner Komponenten zur Ansatzflüssigkeit ersetzt wurde. Dieses

Verfahren mußte noch zweimal wiederholt werden. Dann hörte die Bildung von Methylenbisantipyrin auf, und in der Ansatzflüssigkeit war freier Formaldehyd durch Anilinacetat nicht mehr nachzuweisen.

Die sauer reagierende Flüssigkeit wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, wobei etwas Antipyrin zurückgewonnen wurde. Sodann wurde sie mit 3 ccm Kalilauge von 50% versetzt und die neue Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Der sirupartige Chloroformrückstand zerfiel beim Anreiben mit Äther. Die Ausbeute betrug 6,5 g.

Die Base ist leicht löslich in Alkohol, Benzol, Chloroform und Essigester, unlöslich in Wasser und Aceton.

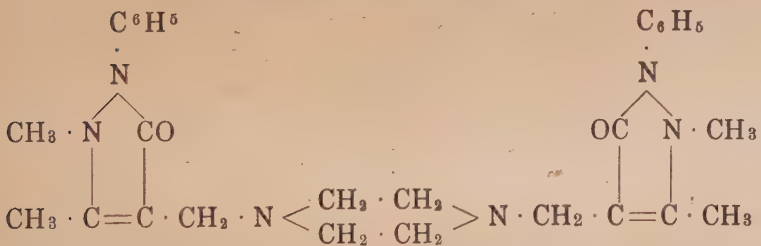
Aus der gleichen Menge 50proz. Alkohol kristallisiert die Base in kleinen glänzenden Prismen vom Schmelzpunkt 179°.

Analyse:

0,1720 g Substanz: 0,4412 g CO_2 und 0,1016 g H_2O
0,1536 g Substanz: 21,5 ccm N (15°, 756 mm).

Für $C_{50}H_{56}O_4N_{10}$
Berechnet: C 69,72; H 6,56; N 16,28
Gefunden: C 69,9; H 6,6; N 16,5.

Bis-antipyrinomethyl-piperazin.



5,7 g Antipyrin (0,03 Mol) und 2,8 g Piperazinhydrochlorid (0,015 Mol) wurden in 20 ccm Wasser gelöst und der Lösung 3 ccm Formaldehyd von 35% (0,03 Mol) zugesetzt. Es trat bald eine beträchtliche Abscheidung von Methylenbisantipyrin ein. Der abfiltrierten sauer reagierenden Flüssigkeit wurden durch Ausschütteln mit Chloroform noch weitere Mengen Methylenbisantipyrin entzogen.

Die Lösung wurde nunmehr mit 4 ccm Kalilauge von 50% versetzt, wodurch eine starke Trübung eintrat, und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Verdunsten des Chloroforms hinterbleibende sirupartige Rückstand zerfiel beim Anreiben mit Äther.

Aus verdünntem Alkohol kristallisiert die Base in kleinen Prismen, die bei 110° erheblich an Gewicht verlieren. Der Gewichtsverlust entspricht etwa $4^1/_2$ Molekülen Kristallwasser. Die Base ist leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol und Chloroform, schwer löslich in Benzol, unlöslich in Wasser, Aceton, Äther und Essigester. Der Schmelzpunkt der getrockneten Substanz liegt bei 248°.

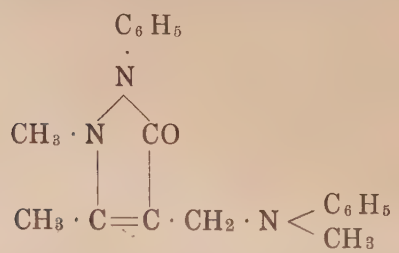
Analyse der bei 110° getrockneten Substanz:

0,1870 g Substanz: 0,4718 g CO_2 und 0,1150 g H_2O
0,1250 g Substanz: 18,6 ccm N (17°, 745 mm).

Für $C_{28}H_{34}O_2N_6$

Berechnet: C 69,09; H 7,05; N 17,28
Gefunden: C 68,8; H 6,9; N 17,2.

Antipyrinomethyl-methylanilin.



5,7 g Antipyrin (0,03 Mol) und 2,9 g Methylanilinhydrochlorid (0,02 Mol) wurden in 25 ccm Wasser gelöst und der Lösung 2 ccm Formaldehydlösung von 35% (0,02 Mol) und 0,05 g Pyramidon zugesetzt. Allmählich schied sich ein kristallinischer Körper ab. Nach 3 Tagen wurden die Kristalle abgesaugt, sie erwiesen sich als Methylenbisantipyrin. Durch Ausschütteln der Flüssigkeit mit Benzol wurde noch etwas Methylenbisantipyrin isoliert.

Aus der ausgeschüttelten Flüssigkeit wurde durch Natriumcarbonat die neue Base gefällt. Die Ausbeute betrug etwa 3 g.

Die Base ist leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol, Aceton, Benzol, Chloroform und Essigester, unlöslich in Wasser und Äther. Aus Alkohol kristallisiert sie in kleinen Prismen vom Schmelzpunkt 140°.

Analyse:

0,1778 g Substanz: 0,4854 g CO_2 und 0,1094 g H_2O
0,1346 g Substanz: 16,4 ccm N (21°, 744 mm).

Für $C_{19}H_{21}ON_3$

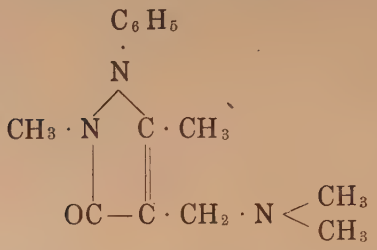
Berechnet: C 74,22; H 6,89; N 13,68
Gefunden: C 74,5; H 6,9; N 13,8.

Antipyrin, Formaldehyd und Anilinhydrochlorid.

Trotz Variierung der Mengenverhältnisse, der Einwirkungsdauer und der Konzentration konnte die gesuchte Verbindung nicht erhalten werden. Ebensowenig entstand sie beim Erhitzen von Anilinhydrochlorid, Trioxymethylen und Antipyrin im Einschlußrohr. Schließlich wurde mit freiem Anilin gearbeitet, ebenfalls ohne Erfolg.

Bei den meisten dieser Versuche wurde das Antipyrin in Methylenbisantipyrin verwandelt, zuweilen unverändert zurückerhalten. Bei einigen Versuchen entstanden in geringer Menge zähe, sirupartige Kondensationsprodukte, aus denen sich kristallinische Substanzen nicht isolieren ließen.

Iso-antipyrinomethyl-dimethylamin.



1,9 g Isoantipyrin[1]) [1-Phenyl-2,5-dimethyl-3-pyrazolon] (0,01 Mol) und 0,8 g Dimethylaminhydrochlorid (0,01 Mol) wurden in 10 ccm Wasser gelöst und der Lösung 1 ccm Formaldehyd von 35% (0,01 Mol) zugesetzt.

Die Reaktion der Flüssigkeit war schwach alkalisch. Noch nach drei Wochen konnte durch Anilinacetat freier Formaldehyd nachgewiesen werden. Die Flüssigkeit wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, der Chloroformrückstand war sehr gering. Die ausgeschüttelte Lösung wurde darauf mit 2 ccm Kalilauge von 50% versetzt, wobei starke Trübung eintrat, und wieder mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterbleibende Rückstand war kristallinisch, die Ausbeute betrug 1,8 g. Aus Äther umkristallisiert bildete die neue Base kleine Prismen, die bei 66° schmolzen.

Die Base ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Methylalkohol, Aceton, Benzol und Essigester, schwerer löslich in Äther.

Im Vakuumexsikkator wurde die Substanz flüssig und nahm an Gewicht ab. An der Luft ergänzte sie diesen Gewichtsverlust sehr schnell wieder und kehrte in den kristallinischen Zustand zurück.

Kristallwasserbestimmung.

0,6414 g Substanz verloren im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure 0,0424 g.

---

[1]) Das Iso-antipyrin wurde nach der Methode von Lederer aus 1-Phenyl-2-methyl-isopyrazolon dargestellt. I. pr. Chem. [2] 45. 91 (1892).

Für $C_{14}H_{19}ON_3 \cdot H_2O$
Berechnet: 6,85% H_2O
Gefunden: 6,6% H_2O.

Analyse der wasserhaltigen Substanz:
0,1776 g Substanz: 0,4152 g CO_2 und 0,1274 g H_2O
0,1868 g Substanz: 26,1 ccm N (23°, 750 mm).

Für $C_{14}H_{19}ON_3 \cdot H_2O$
Berechnet: C 63,83; H 8,04; N 15,97
Gefunden: C 63,8; H 8,0; N 15,9.

Phenyl-1-methyl-3-pyrazolon-5, Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid.

Je ein Mol wurden in verdünnter alkoholischer Lösung zusammengegeben. Die Flüssigkeit trübte sich bald unter Abscheidung eines zähen Niederschlages. Aus diesem Niederschlag ließen sich kristallinische Produkte nicht isolieren. Beim Eindampfen der Flüssigkeit entwich Formaldehyd und es kristallisierte unverändertes Dimethylaminhydrochlorid aus. Bei einem zweiten Versuch wurde in konzentrierter wässriger Lösung gearbeitet und mehrere Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das Ergebnis war dasselbe wie vorher.

Das Phenyl-1-methyl-3-pyrazolon-5 war dargestellt nach E. Schmidt, Ausführl. Lehrbuch der pharm. Chemie II. 2. 1518.

Phenyl-1-methyl-5-pyrazolon-3, Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid.

Je molekulare Mengen wurden in verdünnter alkoholischer Lösung zusammengegeben. Nach zwei Tagen war etwa die Hälfte des Pyrazolons wieder auskristallisiert. Darauf schied sich ein chlorhaltiger Körper aus, der jedoch wegen seiner schlechten Ausbeute nicht näher charakterisiert werden konnte. Das Filtrat entwickelte beim Eindampfen starken Formaldehydgeruch und hinterließ unverändertes Dimethylaminhydrochlorid.

Das verwandte Phenyl-1-methyl-5-pyrazolon-3 wurde dargestellt nach Karl Mayer B. 36, 717 (1903).

Barbitursäure, Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid.

Die Barbitursäure wurde in sehr verdünnter Kalilauge gelöst und zu dieser Lösung Dimethylaminhydrochlorid und Formaldehyd zugegeben. Die Flüssigkeit wurde stark trübe, klärte sich aber allmählich unter Bildung eines geringen Niederschlages. Nach 2 Tagen war freier Formaldehyd nicht mehr nachzuweisen. Bei langsamer Verdunstung hinterblieb ein durchscheinender, gallertartiger Rückstand, aus dem sich kristallinische Produkte nicht isolieren ließen.

Dimethylanilin, Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid.

Molekulare Mengen wurden in salzsaurer alkoholischer Lösung zusammengebracht. Nach 36 Stunden konnte in nahezu theoretischer Ausbeute Tetramethyldiaminodiphenylmethan $CH_2 < \begin{matrix} C_6H_4 \cdot N(CH_3)_2 \\ C_6H_4 \cdot N(CH_3)_2 \end{matrix}$ aus dem Reaktionsprodukte isoliert werden. Das Dimethylaminhydrochlorid hatte sich an der Kondensation mithin nicht beteiligt.

Antipyrin, Formaldehyd und Hydrazinhydrochlorid.

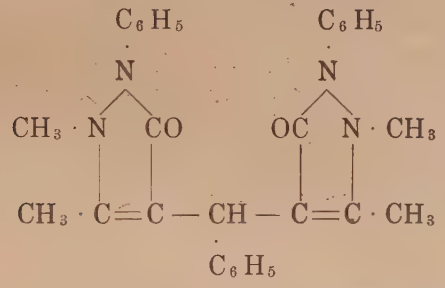
Vier Mol Antipyrin und ein Mol Hydrazinhydrochlorid wurden in Wasser gelöst und der Lösung etwas Pyramidon und 4 Mol Formaldehyd zugesetzt. Trotz des Pyramidonzusatzes wurde das Antipyrin quantitativ in Methylenbisantipyrin verwandelt. Die Bildung eines Kondensationsproduktes konnte nicht nachgewiesen werden.

Antipyrin, Formaldehyd und Guanidinhydrochlorid.

Molekulare Mengen von Antipyrin, Guanidinhydrochlorid und Formaldehyd wurden in wässriger Lösung zusammengegeben. Nach einigen Tagen konnte das Antipyrin durch Ausschütteln mit Chloroform quantitativ wiedergewonnen werden; ein Kondensationsprodukt war mithin nicht entstanden.

Das Ausbleiben der Kondensation ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß Guanidinhydrochloridlösungen, im Gegensatz zu Ammoniumchlorid und Aminosäuren, auf Zusatz von Formaldehyd keine saure Reaktion annehmen, sich also ganz anders verhalten. Schon Sörensen[1]) hat angegeben, daß Guanidin sich bei der Formoltirierung neutral verhält.

Benzylidenbisantipyrin.



Bei dem Versuche, ein Kondensationsprodukt aus Antipyrin, Benzaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid zu gewinnen, trat das Antipyrin nur mit dem Aldehyd in Reaktion. Es bildete sich das salzsaure Salz des Benzylidenbisantipyrins, aus dem durch Natriumcarbonat die freie Base isoliert wurde. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bildete das Benzylidenbisantipyrin glänzende Kristalle vom Schmelzpunkt 201°.

Analyse:

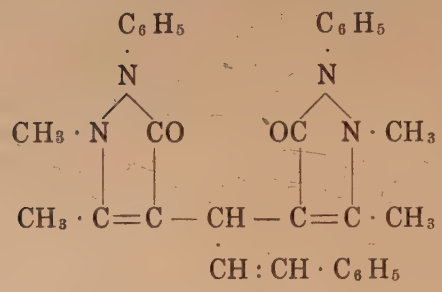
0,2166 g Substanz: 0,5966 g CO_2 und 0,1170 g H_2O
0,1840 g Substanz: 19,2 ccm N (18°, 748 mm).

Für $C_{29}H_{28}O_2N_4$
Berechnet: C 74,96; H 6,08; N 12,07
Gefunden: C 75,1; H 6,1; N 12,1.

Benzylidenbisantipyrin ist schon von Knorr erhalten worden.[2]) Es wurde nach dieser Methode zum Vergleich mit dem vorliegenden Körper dargestellt und es ergab sich völlige Identität beider Substanzen.

[1]) Biochemische Zeitschrift VII. 60 (1908).
[2]) A. 238. 214 (1887).

Cinnamylidenbisantipyrin.



Bei dem Versuche, Zimtaldehyd, Antipyrin und Dimethylaminhydrochlorid miteinander zu kondensieren, trat das Antipyrin nur mit dem Zimtaldehyd in Reaktion. Es bildete sich in analoger Weise das salzsaure Salz des Cinnamylidenbisantipyrins, aus dem durch konzentrierte Kalilauge die Base abgeschieden wurde. Sie kristallisiert aus verdünntem Alkohol in kleinen Prismen, die bei 124° schmelzen.

Kristallwasserbestimmung:

0,4526 g Substanz verloren im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz 0,0580 g.

Für $C_{31}H_{30}O_2N_4 + 4H_2O$

Berechnet: 12,82% H_2O
Gefunden: 12,8% H_2O

Analyse der wasserfreien Base:

0,1760 g Substanz: 0,4906 g CO_2 und 0,0958 g H_2O
0,1682 g Substanz: 16,5 ccm N (20°, 752 mm).

Für $C_{31}H_{30}O_2N_4$

Berechnet: C 75,88; H 6,17; N 11,43
Gefunden: C 76,0; H 6,1; N 11,3.

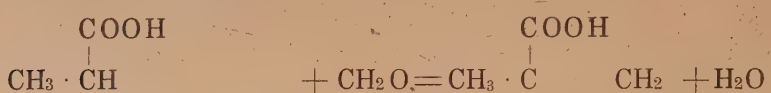
Das Cinnamylidenbisantipyrin konnte auch durch Kondensation von Antipyrin mit Zimtaldehyd bei Gegenwart von konzentrierter Salzsäure und Ausfällen der freien Base durch Alkalilauge erhalten werden; es war mit dem oben beschriebenen Körper identisch.

Über eine Synthese von β-Aminosäuren aus malonsauren Aminen und Formaldehyd.

Allgemeiner Teil.

Verschiedentlich sind bereits aus Ammonium- bezw. Aminsalzen, Formaldehyd und Substanzen mit reaktionsfähigen Wasserstoff-Atomen kompliziertere Kondensationsprodukte erhalten worden. Die darauf bezügliche Literatur findet sich in der vorhergehenden Abhandlung zusammengestellt. Zu den Verbindungen, welche besonders leicht bewegliche Wasserstoff-Atome enthalten, gehören bekanntlich die Malonsäure und die monoalkylierten Malonsäuren. Es erschien daher aussichtsreich, Malonsäure, Formaldehyd und Ammoniak oder Amine miteinander zu kondensieren, indem man Formaldehyd auf Lösungen von malonsaurem Ammoniak bezw. Amin einwirken ließ. Dabei war der interessante Fall zu erwarten, daß aus einem Ammonium- bezw. Aminsalz eine Aminosäure bezw. alkylierte Aminosäure entstehen würde. Der Versuch hat die Erwartungen bestätigt. Für die Malonsäure selbst und das Ammoniak liegen nun die Verhältnisse insofern nicht günstig, als in der Malonsäure zwei und im Ammoniak drei Wasserstoffatome vorhanden sind, welche vom Formaldehyd angegriffen werden, sodaß der Reaktionsverlauf recht kompliziert werden kann, indem verschiedene Produkte nebeneinander entstehen. Sehr viel günstiger für einen einheitlichen Ablauf der Reaktion ist es daher, monoalkylierte Malonsäuren und sekundäre Basen zu verwenden, da diese nur je ein für die Umsetzung in Betracht kommendes Wasserstoffatom enthalten.

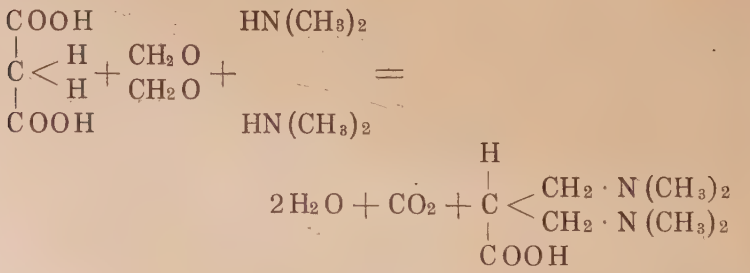
In der Tat bildet sich bei der Einwirkung von Formaldehyd auf isobernsteinsaures Dimethylamin eine Aminosäure im Sinne folgender Gleichung:



iso-bernsteinsaures Dimethylamin — Dimethylamino-dimethylmalonsäure.

In jedem Falle entstehen bei der Reaktion Aminosäuren, welche den Stickstoff in β-Stellung enthalten. β-Aminosäuren sind bisher noch wenig studiert worden.

Die große Neigung der Malonsäure zur Abspaltung von Kohlendioxyd ist in den bei der Kondensation entstehenden Aminosäuren erhalten geblieben, sodaß sie leicht sekundären Zersetzungen anheimfallen. Wenn man z. B. auf eine neutrale Lösung von malonsaurem Dimethylamin Formaldehyd einwirken läßt, die Flüssigkeit am nächsten Tage eindampft und den Rückstand mit konzentrierter Salzsäure behandelt, so erhält man das salzsaure Salz einer Aminosäure, die sich nach folgender Gleichung gebildet hat:



Tetramethyl-diamino-isobuttersäure.

Die erhaltene Aminosäure leitet sich mithin nicht mehr von einer zweibasischen, sondern von einer einbasischen Säure ab.

Weit komplizierter ist der Reaktionsverlauf, der sich bei der Einwirkung von Formaldehyd auf das saure

Methylaminsalz der Malonsäure abspielt. Theoretisch ist mit der Möglichkeit folgender Kondensationsvorgänge zu rechnen:

1) $$\begin{matrix}COOH\\|\\C<\begin{matrix}H\\H\end{matrix}\\|\\COOH\end{matrix} + \begin{matrix}CH_2O\\CH_2O\end{matrix} + H_2N(CH_3) =$$

$$\begin{matrix}CH<\begin{matrix}CH_2\\CH_2\end{matrix}>N(CH_3)\\|\\COOH\end{matrix} + CO_2 + 2\,H_2O$$

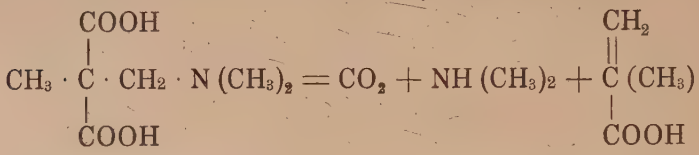
2) $$\begin{matrix}COOH\\|\\C<\begin{matrix}H\\H\end{matrix}\\|\\COOH\end{matrix} + \begin{matrix}CH_2O\\CH_2O\end{matrix} + \begin{matrix}CH_3\\|\\HNH\\|\\HNH\\|\\CH_3\end{matrix} + \begin{matrix}CH_2O\\CH_2O\end{matrix} + \begin{matrix}H\\H\end{matrix}> \begin{matrix}COOH\\|\\C\\|\\COOH\end{matrix} =$$

$$4\,H_2O + 2\,CO_2 + \begin{matrix}COOH\\|\\CH<\begin{matrix}CH_2\cdot N\cdot CH_2\\CH_2\cdot N\cdot CH_2\end{matrix}>CH\\|\\COOH\end{matrix}\qquad \begin{matrix}CH_3\\|\\N\\|\\CH_3\end{matrix}$$

Bei der Ausführung des Versuches hat sich ergeben, daß zwar leicht Kondensation eintritt, indem der Formaldehyd aus der Lösung verschwindet. Das Reaktionsprodukt ist aber recht kompliziert zusammengesetzt. Nur mit Mühe ist es gelungen, in kleiner Menge eine Aminosäure in Form ihres Golddoppelsalzes aus dem Reaktionsprodukt herauszuarbeiten, deren Zusammensetzung der erwarteten einfachsten Formel $C_5H_9O_2N$ entspricht. Da die Substanz nur in sehr schlechter Ausbeute und mit sehr großer Mühe zu beschaffen ist, konnte nicht entschieden werden, ob die einfache oder die doppelte Formel ihr zukommt, d. h. ob sie nach der ersten oder der zweiten der oben gegebenen Gleichungen entstanden ist.

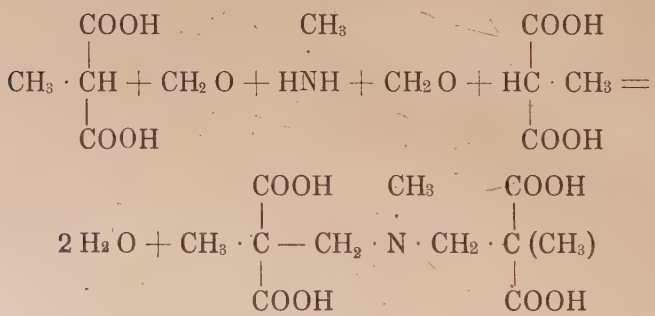
Wie bereits erwähnt und oben formuliert, kondensiert sich isobernsteinsaures Dimethylamin mit Formaldehyd sehr glatt zu Dimethylamino-dimethylmalonsäure. Die letztere ist wie alle Malonsäuren beim Schmelzen nicht

beständig. Es wurde versucht, durch vorsichtiges Erhitzen eine der Carboxylgruppen als Kohlendioxyd abzuspalten, wobei Dimethylamino-isobuttersäure hätte entstehen sollen. Der Zerfall geht aber sofort weiter. Es wird nicht nur Kohlendioxyd, sondern auch Dimethylamin abgegeben und es kommt zur Bildung von Methacrylsäure.



Dieser Befund steht in Übereinstimmung damit, daß die β-Aminopropionsäure beim Schmelzen in Ammoniak und Acrylsäure zerfällt.

Auch aus isobernsteinsaurem Methylamin ist leicht in guter Ausbeute eine Aminosäure zu erhalten. Wenn man zwei Mol Isobernsteinsäure, zwei Mol Formaldehyd und ein Mol Methylamin in möglichst wenig Wasser auflöst, so kristallisiert über Nacht die neue Verbindung aus. Ihre Entstehung ist folgendermaßen zu formulieren:

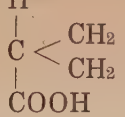


Methylimino-bis-dimethylmalonsäure.

Auch diese Aminosäure zersetzt sich beim Schmelzen, wobei Kohlendioxyd und Methacrylsäure auftreten.

Experimenteller Teil.

Einwirkung von Formaldehyd auf malonsaures Dimethylamin.



Tetramethyl-diamino-isobuttersäure.

1. Versuch. 10,1 g Malonsäure (0,1 Mol) und 27 g einer Dimethylaminlösung von 33% (0,2 Mol) wurden unter guter Kühlung zusammengegeben. Die Malonsäure löste sich langsam auf. Darauf wurden 20 g Formaldehydlösung von 35% (0,2 Mol) in kleinen Teilen nach und nach zugesetzt. Es fand eine geringe Kohlensäureentwicklung statt. Nach 24 Stunden wurde die alkalisch reagierende Flüssigkeit auf dem Wasserbad eingedampft. Zu Beginn des Eindampfens trat deutlicher Formaldehydgeruch auf und eine lebhafte Kohlensäureentwicklung fand statt. Der sirupartige Rückstand wurde mit 20 ccm konzentrierter Chlorwasserstoffsäure versetzt und zur Kristallisation eingedampft. Die Kristalle wurden zwecks Reinigung mit einigen ccm absolutem Alkohol angerieben und Aceton in kleinen Mengen zugesetzt, solange die Fällung kristallinisch blieb. Die Menge des ausfallenden Hydrochlorids betrug etwa 10 g.

Das Hydrochlorid ist sehr leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol und Methylalkohol, unlöslich in

Aceton, Äther und Chloroform. Das aus verdünntem Alkohol umkristallisierte Salz bildet feine Nadeln vom Schmelzpunkt 169°.

Analyse:

0,1586 g Substanz: 0,2276 g CO_2 und 0,1170 g H_2O
0,1666 g Substanz: 16,8 ccm N (24°, 745 mm)
0,1274 g Substanz: 0,1468 g AgCl.

Für $C_8H_{18}O_2N_2 \cdot 2\,HCl$
Berechnet: C 38,85; H 8,16; N 11,34; Cl 28,70
Gefunden: C 39,1; H 8,3; N 11,4; Cl 28,5.

2. Versuch. Abscheidung der Aminosäure mit Hilfe des Quecksilberdoppelsalzes.

5,05 g Malonsäure (0,05 Mol) und 13,5 g einer Dimethylaminlösung von 33% (0,1 Mol) wurden zusammengegeben. Die Malonsäure ging unter Erwärmen in Lösung. Dann wurden unter starker Abkühlung 10 g Formaldehydlösung von 35% (0,1 Mol) langsam zugesetzt. Nach dem Herausnehmen aus der Kältemischung fand eine geringe Kohlensäureentwicklung statt. Als am folgenden Tage die Gasentwicklung aufgehört hatte, wurde die alkalisch reagierende Flüssigkeit mit einer Lösung von 13,5 g Quecksilberchlorid in 180 ccm Wasser gemischt. Es entstand ein schwerer weißer Niederschlag, der nach einigen Stunden abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen wurde. Die Menge des Niederschlages betrug etwa 8 g.

Der Niederschlag wurde mit etwa 200 ccm Wasser sehr fein angerieben und in diese Suspension Schwefelwasserstoff eingeleitet, bis die Zerlegung des Quecksilbersalzes vollständig geworden war. Vom ausgeschiedenen Quecksilbersulfid wurde abfiltriert und das Filtrat, dessen Reaktion kongosauer war, auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Die Menge des kristallinischen Rückstandes betrug ungefähr 2,5 g.

Die Kristalle erwiesen sich als dasselbe salzsaure Salz, das in vorstehend beschriebenem Versuche erhalten wurde. Der Umweg über das Quecksilberdoppelsalz ist somit nicht zu empfehlen, da die Ausbeute eine um etwa 50% geringere ist.

3. Versuch. Auch bei Verwendung von nur 1 Mol Formaldehyd und 1 Mol Dimethylamin entsteht dieselbe Verbindung. 5,05 g Malonsäure und 6,75 g einer Dimethylaminlösung von 33% wurden zusammengegeben, wobei die Malonsäure sich auflöste. Unter guter Kühlung wurden 5 g Formaldehydlösung von 35% nach und nach zugesetzt. Die Kohlensäureentwicklung war gering, die Reaktion der Flüssigkeit sauer. Beim Mischen mit einer Lösung von 6,75 g Quecksilberchlorid in 90 g Wasser entstand nur eine schwache Trübung. Erst nach Zusatz einer konzentrierten alkoholischen Quecksilberchloridlösung (1:4) bildete sich in reichlicher Menge ein schwerer weißer Niederschlag. Dieser Niederschlag wurde mit viel Wasser sehr fein angerieben und Schwefelwasserstoff bis zur völligen Zersetzung des Quecksilberdoppelsalzes eingeleitet. Das Filtrat vom Qnecksilbersulfidniederschlag wurde auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft und der Rückstand aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt lag bei 169°. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus den ersten beiden Versuchen erhaltenen salzsauren Salz war derselbe.

Zur Abscheidung der freien Aminosäure aus dem salzsauren Salz wurden 2,47 g des Salzes in wenig Wasser gelöst, mit Natronlauge von 15% genau neutralisiert und die Flüssigkeit auf dem Wasserbad eingedampft. Der trockene Rückstand wurde mit Methylalkohol ausgekocht, vom ungelösten Chlornatrium abfiltriert und das Filtrat im Vakuumexsikkator eingedunstet, wobei die freie Aminosäure auskristallisierte.

Sie ist leicht löslich in Wasser, löslich in Alkohol und Methylalkohol, unlöslich in Aceton, Äther, Benzol und Chloroform. Aus wenig Alkohol kristallisiert die Säure in feinen Nädeln, die zu kleinen Büscheln angeordnet sind. Der Schmelzpunkt liegt bei 139°.

Analyse:

0,1236 g Substanz: 16,9 ccm N (13°, 749 mm).

Für $C_8H_{18}O_2N_2$

Berechnet: N 16,09.

Gefunden: N 16,1.

Einwirkung von Formaldehyd auf malonsaures Methylamin.

10 g Malonsäure (0,1 Mol) wurden mit Methylaminlösung von 33% unter Kühlung mit Eiswasser genau neutralisiert und noch einmal 10 g Malonsäure zugesetzt. Man erhält so eine Lösung des sauren Methylaminsalzes der Malonsäure. Nachdem die Malonsäure sich vollständig gelöst hatte, wurden 20 g Formaldehydlösung von 35% (0,2 Mol) langsam hinzugefügt.

Nach dem Herausnehmen der Flüssigkeit aus dem Eiswasser fand eine fortdauernde geringe Kohlensäureentwicklung statt. Nach 2 Tagen konnte durch Anilinacetat freier Formaldehyd nicht mehr nachgewiesen werden.

Die weitere Aufarbeitung des Versuches verlief durchaus nicht so glatt wie die Darstellung der Tetramethyl-diamino-isobuttersäure. Nach vielen Schwierigkeiten gelang es, in sehr geringer Ausbeute eine Verbindung in Form ihres Golddoppelsalzes zu erhalten, dessen Analyse mit der aufgestellten Formel übereinstimmt. Doch bleibt die Frage unentschieden, ob der gefundene Körper mono- oder bimolekular zusammengesetzt ist.

Zur Isolierung der Aminosäure wurde folgender Weg eingeschlagen:

Vorversuche hatten ergeben, daß die verschiedensten Schwermetallsalze, die sonst zur Abscheidung der Aminosäuren gute Dienste leisten, nicht brauchbar waren. Die Mehrzahl dieser Salze gab überhaupt keine Fällung, nur mit wenigen, z. B. mit Quecksilberchlorid, entstanden schmierige, nicht kristallinische Niederschläge.

Bei einer Reihe von Versuchen, mit Säuren unlösliche Salze zu erhalten, zeigte sich, daß besonders Oxalsäure einen weißen flockigen Niederschlag gab, der sich auch gut absaugen ließ. Es wurde deshalb die Ansatzflüssigkeit mit einer konzentrierten alkoholischen Oxalsäurelösung (1:3) versetzt, der entstandene voluminöse Niederschlag abgesaugt und auf Ton getrocknet. Die Ausbeute betrug 30 g. Das Oxalat wurde in 200 g Wasser gelöst und mit Calciumchlorid die Oxalsäure gefällt. Das stark saure Filtrat, das jetzt das salzsaure Salz der Aminosäure ent-

halten mußte, wurde eingedampft, der Rückstand noch einmal in 100 g Wasser gelöst und die Lösung zum Sieden erhitzt, wobei sich noch etwas Calciumoxalat ausschied, von dem abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde nochmals eingedampft und darauf im Vakuumexsikkator zur Kristallisation gebracht. Die Ausbeute des salzsauren Salzes betrug nach dem Absaugen und Trocknen auf Ton 9 g.

Das Salz war leicht löslich in Wasser, schwerer löslich in Alkohol, unlöslich in Aceton, Äther und Chloroform. Aus der fünffachen Menge Alkohol kristallisierte es in feinen Nadeln. Der Schmelzpunkt war nicht scharf, zwischen 149 und 154° trat Zersetzung unter Aufschäumen ein.

Doch bei näherer Untersuchung erwies sich das salzsaure Salz als nicht einheitlich. Bei mehrmaligem Umkristallisieren änderte sich stets der Schmelzpunkt und die Analysen ergaben immer verschiedene Resultate. Auch wurden die Verluste beim Umkristallisieren immer größere.

Da es nicht gelang, das salzsaure Salz durch fraktionierte Kristallisation in einheitliche Substanzen zu zerlegen, wurde versucht, wenigstens den Hauptbestandteil durch geeignete Fällungsmittel abzuscheiden. Dazu erwiesen sich Pikrinsäure und Goldchlorid als brauchbar. Auf Zusatz von Pikrinsäure zu der Lösung des salzsauren Salzes entstand eine starke Trübung und bald bildeten sich lange, feine Nadeln vom Schmelzpunkt 174°. Das Golddoppelsalz kristallisierte langsam in prachtvollen goldgelben Prismen, die bei 139° unter Aufschäumen schmolzen.

Die Analyse des Golddoppelsalzes ergab Werte, die für die zu erwartende einfachste Formel $C_5 H_{10} NO_2 Cl_4 Au$ stimmen. Aus den in der Einleitung erörterten Gründen ist die Formel möglicherweise zu verdoppeln.

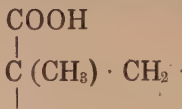
Analyse:

0,1102 g Substanz: 0,0524 g CO_2 und 0,0234 g H_2O
0,1472 g Substanz: 0,0638 g Au.

Für $C_5 H_{10} NO_2 Cl_4 Au$

Berechnet: C 13,18; H 2,22; Au 43,33
Gefunden: C 13,0; H 2,4; Au 43,3.

Einwirkung
von Formaldehyd auf isobernsteinsaures Dimethylamin.



Dimethylamino-dimethylmalonsäure.

7,1 g Isobernsteinsäure (0,06 Mol) wurden mit einer Dimethylaminlösung von 33% genau neutralisiert und zu der entstandenen Lösung noch einmal die gleiche Menge Isobernsteinsäure und 12 g Formaldehydlösung von 35% (0,12 Mol) zugesetzt. Alles geschah unter guter Kühlung mit Eiswasser. Nach dem Herausnehmen aus dem Eis trat eine geringe Kohlensäureentwicklung ein und in kurzer Zeit erstarrte die Flüssigkeit zu einer kristallinischen, mit Kohlensäurebläschen durchsetzten Masse. Am anderen Tage wurden die Kristalle abgesaugt und auf Ton getrocknet. Die Ausbeute betrug 7 g.

Die Kristalle sind leicht löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther. Aus verdünntem Alkohol kristallisiert die Substanz in kleinen Prismen. Der Schmelzpunkt ist unscharf; gegen 98° tritt Zersetzung unter starkem Aufschäumen ein.

Analyse:

0,1446 g Substanz: 0,2558 g CO_2 und 0,0956 g H_2O
0,1314 g Substanz: 9,2 ccm N (11°, 745 mm).

Für $C_7H_{13}O_4N$
Berechnet: C 47,97; H 7,48; N 8,00
Gefunden: C 48,2; H 7,4; N 8,2.

Titration:

0,1060 g Substanz verbrauchten 5,9 ccm $^1/_{10}$ n. KOH zur Neutralisation.

Äquivalentgewicht:

Berechnet: 175.
Gefunden: 180.

Die wässrige Lösung der Dimethylamino-dimethylmalonsäure reagiert stark sauer und zersetzt sich beim

Erwärmen unter Kohlensäureentwicklung. Beim Kochen der Substanz mit Natronlauge treten basische Dämpfe nicht auf. Wird die Säure vorsichtig über ihren Schmelzpunkt erwärmt, so zerfällt das Molekül vollständig in Kohlensäure, Dimethylamin und Methacrylsäure. Der Verlauf der Reaktion läßt sich folgendermaßen formulieren:

$$\begin{array}{l} \mathrm{COOH} \\ | \\ \mathrm{C\,(CH_3)\cdot CH_2\cdot N\,(CH_3)_2} \\ | \\ \mathrm{COOH} \end{array} = \mathrm{CO_2} + \mathrm{HN\,(CH_3)_2} + \begin{array}{l} \mathrm{CH_2} \\ \| \\ \mathrm{C\,(CH_3)} \\ | \\ \mathrm{COOH} \end{array}$$

Die experimentelle Ausführung des Versuches gestaltete sich in folgender Weise:

7 g der Dimethylamino-dimethylmalonsäure wurden in einem Destillierkolben mit freier Flamme vorsichtig erhitzt. Gegen 100° schmolz die Substanz unter lebhaftem Aufschäumen, welches durch Kohlensäureentwicklung bedingt wird. Das bei gesteigerter Temperatur übergehende Destillat reagierte sauer, war in Wasser löslich und dürfte aus Methacrylsäure und deren Dimethylaminsalz bestehen. Das Destillat wurde im Vakuum bei 10 mm Druck einer nochmaligen Destillation unterworfen. Als die Temperatur des Ölbades auf 140° und im Kölbchen auf 95° gestiegen war, begannen dickflüssige Tropfen überzugehen. Die Menge betrug etwa 2 ccm. Das Destillat wurde in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit 3 ccm verdünnter Schwefelsäure versetzt, 3—4 g Ammoniumsulfat hinzugefügt und mehrere Male mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb ein stark saurer, etwas stechend riechender Rückstand von sirupartiger Konsistenz, der über Nacht zu einer aus langen Prismen bestehenden Kristallmasse erstarrte. Die Kristalle schmolzen bei 16° wie Methacrylsäure.

Analyse:

0,1330 g Substanz: 0,2706 g CO_2 und 0,0818 g H_2O.

Für $C_4H_6O_2$

Berechnet: C 55,78; H 7,03

Gefunden: C 55,5; H 6,9.

Titration:

0,1272 g Substanz verbrauchten zur Neutralisation 14,4 ccm $^1/_{10}$ n. KOH.

Äquivalentgewicht:

Berechnet 86:
Gefunden: 88.

Die durch Neutralisation der Methacrylsäure entstandene Lösung des Kaliumsalzes wurde mit einer konzentrierten Silbernitratlösung versetzt. Es entstand sofort eine Fällung von methacrylsaurem Silber, das aus heißem Wasser in schönen, glänzenden Blättchen kristallisierte.

Analyse:

0,1178 g Substanz: 0,0660 g Ag.

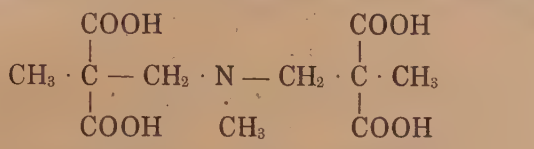
Für $C_4H_5O_2Ag$

Berechnet: Ag 55,92
Gefunden: Ag 56,0.

Die Identität der Substanz mit Methacrylsäure ergab sich weiter aus den beim Erhitzen eintretenden Erscheinungen: Die bei 16° wasserklar geschmolzene Substanz trübte sich gegen 130° und erstarrte plötzlich zu einem weißen amorphen Pulver (polymere Methacrylsäure).

Ferner wurde die Methacrylsäure in Dibromisobuttersäure übergeführt: Die Lösung der Substanz in Chloroform entfärbte glatt 2 Atome Brom; das Chloroform hinterließ beim Verdunsten die Dibrom-isobuttersäure mit dem richtigen Schmelzpunkt von 48°.

Einwirkung
von Formaldehyd auf isobernsteinsaures Methylamin.



Methylimino-bis-dimethylmalonsäure.

11,8 g Isobernsteinsäure (0,1 Mol) wurden mit einer Methylaminlösung von 33% genau neutralisiert und dann noch 35,4 g Isobernsteinsäure (0,3 Mol) und 15 ccm Wasser zugegeben. Zu der entstandenen Lösung wurden 35 g Formaldehydlösung von 35% (0,4 Mol) in kleinen Teilen langsam zugesetzt. Alles geschah unter guter Kühlung mit Eis. Nach dem Herausnehmen aus dem Eiswasser fand eine ganz geringe Kohlensäureentwicklung statt. Über Nacht erstarrte die Flüssigkeit zu einer zähen, schleimigen Masse, die sich nicht filtrieren ließ. Durch allmähliches Zusetzen von 80 ccm einer etwa doppelt normalen Kalilauge entstand eine klare Lösung, aus der das Reaktionsprodukt durch eine äquivalente Menge Salzsäure kristallinisch ausgefällt wurde. Nach 24 Stunden wurde das abgeschiedene feine Kristallmehl abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und auf Ton getrocknet. Die Ausbeute betrug 20 g.

Die Kristalle sind in Wasser und Alkohol unlöslich. Der Geschmack ist stark sauer. Bei 83—84° zersetzen sie sich unter Aufschäumen.

Analyse:

0,1444 g Substanz: 0,2388 g CO_2 und 0,0767 g H_2O
0,1484 g Substanz: 5,9 ccm N (18°, 752 mm).

Für $C_{11}H_{17}O_8N$
Berechnet: C 45,34; H 5,89; N 4,81
Gefunden: C 45,1; H 5,9; N 4,6.

Die Methylimino-bis-dimethylmalonsäure ist nicht unbegrenzt haltbar. Nach mehreren Monaten trat Zersetzung ein. Die Substanz begann zu zerfließen und es entwickelte sich der stechende Geruch der Methacrylsäure.

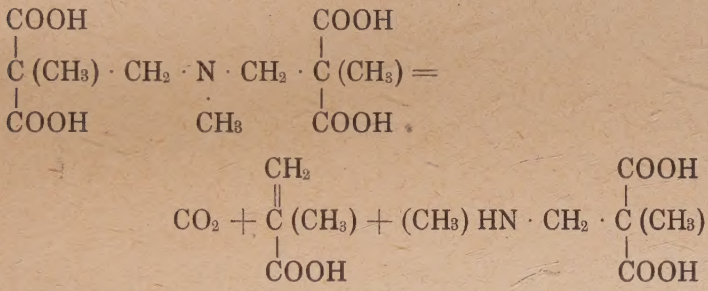
Weit schneller tritt Zerfall ein, wenn die Substanz erhitzt wird. Dabei treten als Spaltprodukte Kohlendioxyd, Methylamin und Methacrylsäure auf. Der Versuch wurde in folgender Weise durchgeführt:

5 g Methylimino-bis-dimethylmalonsäure wurden der Destillation unterworfen. Bei etwa 84° setzte unter starkem Aufschäumen eine lebhafte Kohlensäureentwicklung ein. Dann entwichen sauer riechende Dämpfe und die zuerst übergehenden Anteile des Destillates zeigten saure Reaktion. Allmählich wurde die Temperatur bis auf 210° gesteigert, wobei bis auf einen kleinen, fast farblosen Rest alles überging. Das Destillat dürfte aus Methacrylsäure und deren Methylaminsalz bestehen. Um das Methylamin genauer nachzuweisen, wurde das Destillat mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das erhaltene Destillat wurde mit Salzsäure neutralisiert und fast zur Trockne verdampft. Der Rückstand gab mit Pikrinsäure feine Nadeln, die den Schmelzpunkt des Methylaminpikrats 215° hatten. Der Mischschmelzpunkt mit Methylaminpikrat war derselbe.

Zur Auffindung des zweiten Spaltstückes, der Methacrylsäure, wurde folgendermaßen verfahren:

1,756 g der Säure wurden im Vakuumapparat bei 9 mm Druck auf etwa 70° (Temperatur des Trockenschrankes) erhitzt. Zunächst blieb die Substanz äußerlich unverändert; es entwich aber reichlich Kohlensäure, die durch vorgelegtes Barytwasser nachgewiesen wurde, und in der durch Eiswasser gut gekühlten Vorlage bildeten sich schöne, große Nadeln, die als Methacrylsäure charakterisiert wurden. Sie schmolzen bei 16° und ihr Additionsprodukt mit Brom hatte den Schmelzpunkt der Dibromisobuttersäure 48°. Nach mehrstündigem Erhitzen sinterte die Substanz zusammen. Das Erhitzen wurde fortgesetzt, bis Gewichtskonstanz erreicht war. Der Rückstand war durchscheinend, gallertartig und in Wasser nicht völlig löslich. Die Reaktion war sauer. Beim Kochen mit Natronlauge entwich deutlich Methylamin.

Die 1,756 g hatten 0,786 g verloren, der Gewichtsverlust betrug also 44,76%. Bei der Annahme, daß aus dem Molekül der Säure ein Molekül Kohlendioxyd und ein Molekül Methacrylsäure entweicht, würde der Vorgang der Abspaltung folgendermaßen zu formulieren sein:



Hierbei würde ein Gewichtsverlust von 44,67% eintreten, was mit dem gefundenen Wert übereinstimmt.

Bei der Destillation im Vakuum wird also aus der Methylimino-bis-dimethylmalonsäure Kohlendioxyd und Methacrylsäure abgespalten; der Destillationsrückstand dürfte in der Hauptsache aus Methylamino-dimethylmalonsäure bestehen.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. C. Mannich in der pharmazeutischen Abteilung des Allgemeinen Chemischen Institutes der Universität Göttingen vom S.-S. 1915 bis W.-S. 1917/18 mit einer einjährigen Unterbrechung durch Einziehung zum Heeresdienst ausgeführt.

Es sei mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. C. Mannich, für die mir stets gewährte Unterstützung und für das mir in so reichem Maße bewiesene Wohlwollen auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Berthold Kather, wurde am 15. Mai 1889 zu Gieboldehausen in der Provinz Hannover geboren. Ich besuchte das kgl. Gymnasium zu Göttingen bis zur Obersekunda, um dann in den Apothekerberuf einzutreten. Nach dreijähriger Lehrzeit bestand ich im September 1907 die pharmazeutische Vorprüfung und studierte im Anschluß an das vorgeschriebene Konditionsjahr an der Universität Göttingen Pharmazie. Ich besuchte die Fachvorlesungen und Übungen folgender Herren Professoren und Dozenten:

Berthold, Koch, Peter, Polstorff, Riecke, Sielisch und Wallach.

Die pharmazeutische Prüfung bestand ich im Mai 1911 und erhielt nach zweijähriger praktischer Tätigkeit in einer Apotheke die Approbation als Apotheker.

Im Herbst 1913 kehrte ich an die Universität Göttingen zurück, um Chemie zu studieren und wurde gleichzeitig Volontärassistent in der pharmazeutischen Abteilung des chemischen Institutes. Am 8. August 1914 bestand ich an der Leibnizschule zu Hannover als Realgymnasiast die Reifeprüfung.

Während meines Studiums, das durch Heeresdienst und darauf folgende schwere Erkrankung große Unterbrechungen erlitt, besuchte ich Fachvorlesungen und Übungen folgender Herren Professoren und Dozenten:

Berthold, Borsche, Büsgen, Coehn, Debeye, Koch, Kötz, Loewe, Mannich, Riecke, Tammann, Wienhaus, Windaus, Zsigmondy.